

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

- ②② Date de dépôt ..... 25 août 1972, à 12 h 25 mn.  
④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 12 du 22-3-1974.
- ⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 c 91/00, 93/00, C 07 d 7/00.
- ⑦① Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).
- ⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①
- ⑦④ Mandataire :
- ⑤④ Nouveaux dérivés de la chromone.
- ⑦② Invention de : Robert Ariès.
- ③③ ③② ③① Priorité conventionnelle :

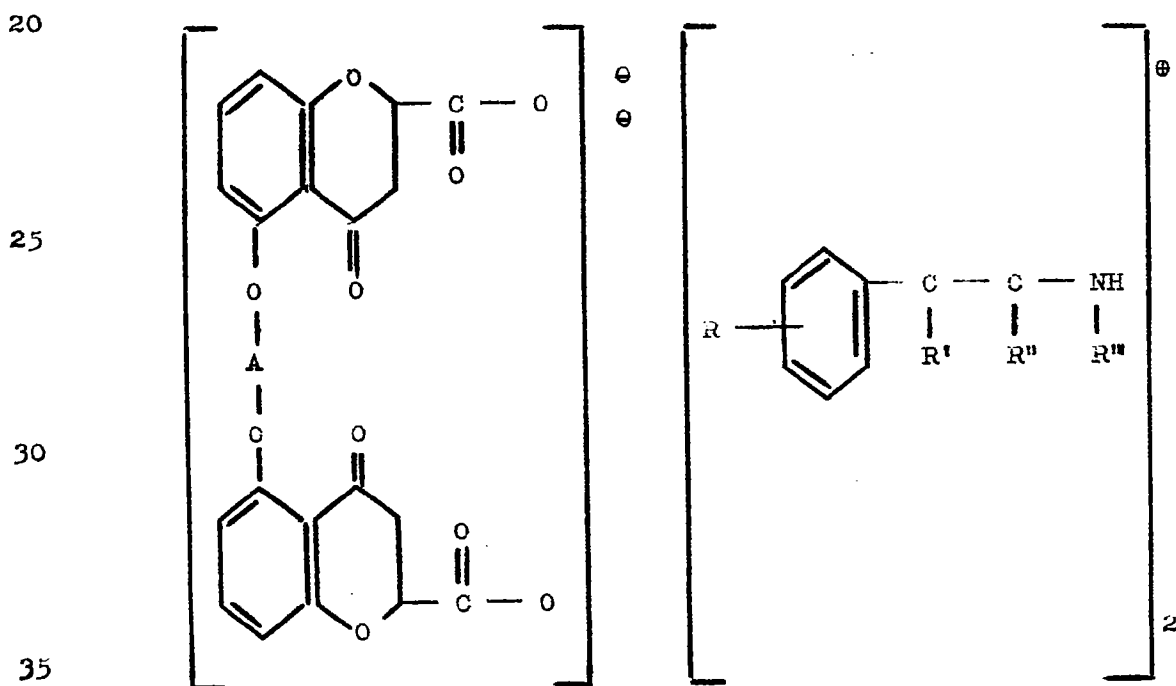
2196795

La présente invention se rapporte à des nouveaux composés utilisables comme médicaments et constitués par les sels formés entre une bis-(carboxychromone) et une phénéthylamine.

Il est connu d'utiliser des bis(carboxychromones) dans le traitement de l'asthme allergique ; de tels composés ont été décrits dans le brevet britannique n° 1144905 et l'un d'eux a fait l'objet de nombreuses publications scientifiques (PEPYS & FRANKLAND, Disodium Cromoglycate in Allergic Airways Disease, BUTTERWORTHS, 1970 ; COX & Coll., Advances in Drug Research, 1970, 5, 115).

La forme d'administration courante de ce type de médicament est le sel de sodium. Or, il a été trouvé par la Demanderesse que certains sels dérivés des bétaphényléthylamines présentaient des avantages par rapport au sel de sodium comme, par exemple, une action antidyspnéique plus importante, une action spasmolytique accrue sur les muscles bronchiques et un effet prophylactique plus durable.

L'invention vise donc, à titre de médicaments et produits industriels nouveaux, les sels définis par la formule suivante :



dans laquelle A représente un groupe divalent  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ , R représente un ou deux substituants facultatifs choisis parmi les restes hydroxy, méthoxy et hydroxyméthyle, R' représente un atome d'hydrogène

2196795

ou un reste hydroxy, R" représente un atome d'hydrogène ou un reste méthyle ou éthyle et R'" représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle léger.

Parmi les sels ainsi définis, il peut être cité ceux formés entre les bis(carboxychromones) et les bétaphényléthylamines suivantes :

Bis(carboxychromones)

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,2 éthane

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 propane

10 Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 hydroxy-2 propane

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 oxa-2 propane

bétaphényléthylamines

Méthylamino-2 phényl-1 propanol (Ephédrine)

Méthylamino-2 (dihydroxy-3,4 phényl)-1 éthanol (Adrénaline)

15 Isopropylamino-2 (dihydroxy-3,5 phényl)-1 éthanol (Orciprénaline)

Méthylamino-2 (métoxy-2 phényl)-1 propane (Méthoxyphénamine)

Amino-2 phényl-1 propanol (Propadrine)

Isopropylamino-2 (dihydroxy-3,4 phényl)-1 éthanol (Isoprénaline)

Isopropylamino-2 (dihydroxy-3,4 phényl)-1 butanol (Isoétharine)

20 Méthylamino-2 (hydroxy-4 phényl)-1 éthanol (Synéphrine)

Tertiobutylamino-2 (hydroxy-4 hydroxyméthyl-3 phényl)-1 éthanol (Solbutamol)

Les composés visés par l'invention sont préparés par l'action d'une bis(carbonylchromone) sur une bétaphényléthylamine

25 telles qu'elles résultent des définitions précédentes.

L'opération est effectuée, de préférence, dans un liquide solvant des réactifs mis en présence comme, par exemple, l'eau, les alcools, les hydrocarbures aromatiques, les éthers-oxydes, les dialcoylamides et les hétérocycles oxygénés.

30 Une telle préparation est décrite ci-après comme exemple et sans qu'il en résulte de limitation.

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 hydroxy-2 propane, sel d'isopropylamino-2 (dihydroxy-3,4 phényl)-1 éthanol

Dans 500 millilitres de méthanol anhydre, on dissout 23,4 grammes (0,05 mole) de bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 hydroxy-2 propane ; d'autre part, on dissout 21,1 grammes (0,1 mole) d'isopropylamino-2 (dihydroxy-3,4 phényl)-1 éthanol dans 500 millilitres de méthanol. On réunit les deux solutions et évapore le méthanol, dans un évaporateur rotatif, sous 40 pression réduite.

L'invention vise aussi toutes les formes pharmaceutiques connues contenant au moins un des composés précédemment définis. De telles formes sont, par exemple, des poudres, granules, comprimés, dragées, cachets, capsules, gélules, suppositoires, 5 solutés buvables, solutés injectables et solutés inhalables.

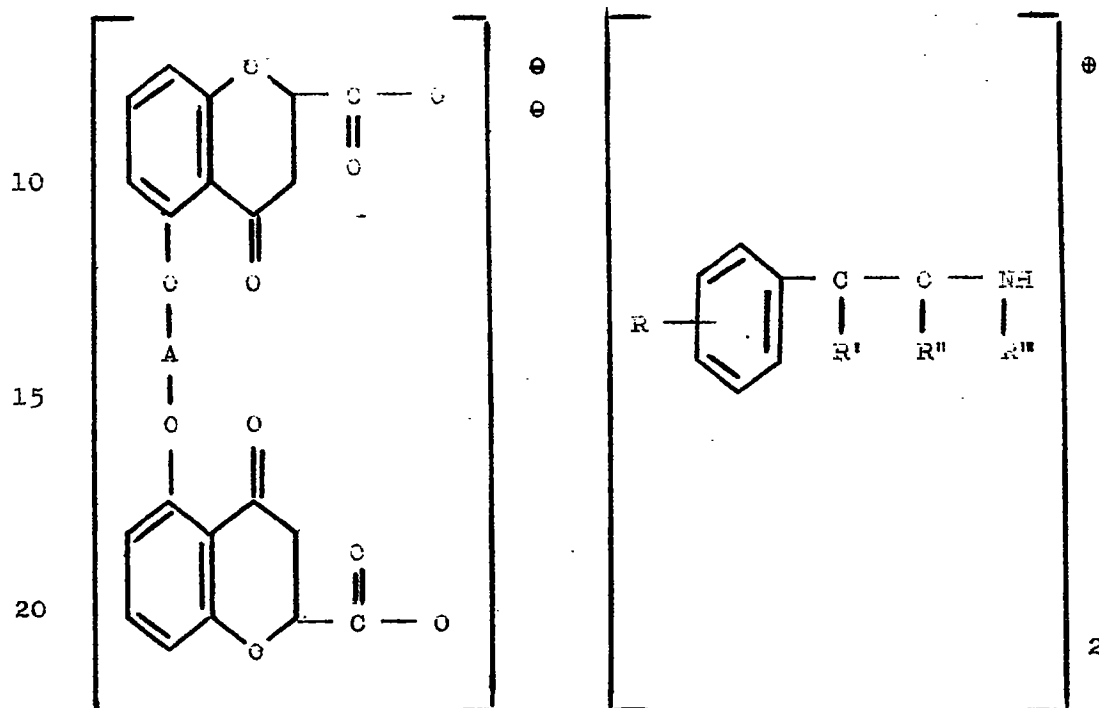
Pour la réalisation de ces formes pharmaceutiques, il peut être ajouté aux composés suivant l'invention tout adjuvant habituellement utilisé dans l'industrie pharmaceutique tel que talc, kaolin, amidon, lactose, saccharose, glucose, graisses 10 animales ou végétales, liants et colorants.

Une forme particulièrement intéressante consiste dans une poudre très fine pouvant être administrée par inhalation ; une telle poudre est constituée d'un ou plusieurs composés de l'invention seuls ou accompagnés d'une charge soluble telle que 15 le lactose ou le glucose. La finesse de la poudre doit être préférablement telle que les grains soient d'une taille inférieure à 20 microns et que la majeure partie présente une taille comprise entre 1 et 5 microns.

Les doses journalières sont comprises entre 0,005 et 1 gramme 20 et, de préférence, entre 0,01 et 0,3 gramme. Les doses unitaires d'administration sont comprises entre 0,5 et 100 milligrammes et, de préférence, entre 1 et 40 milligrammes.

REVENDICATIONS

1 - Produits industriels nouveaux constitués par les  
5 sels définis par la formule suivante :



dans laquelle A représente un groupe divalent  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ou  
20  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ , R représente  
un ou deux substituants facultatifs choisis parmi les restes  
hydroxy, méthoxy et hydroxyméthyle, R' représente un atome  
d'hydrogène ou un reste hydroxy, R'' représente un atome d'hydro-  
gène ou un reste méthyle ou éthyle et R''' représente un atome  
30 d'hydrogène ou un reste alcoyle léger.

2 - Produit industriel conforme à la revendication 1  
constitué par le sel formé entre une des bis(carboxychromones)  
suivantes :

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,2 éthane

35 Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 propane

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 hydroxy-2 propane

Bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 oxa-2 propane

et une des bétaphényléthylamines suivantes :

Méthylamino-2 phényl-1 propanol (Ephédrine)

40 Méthylamino-2 (dihydroxy-3,4 phényl)-1 éthanol (Adrénaline)

Isopropylamino-2 (dihydroxy-3,5 phényl)-1 éthanol (Orciprénaline)  
 Méthylamino-2 (méthoxy-2 phényl)-1 propane (méthoxyphénamine)  
 Amino-2 phényl-1 propanol (Propadrine)  
 Isopropylamino-2 (dihydroxy-3,4 phényl)-1 éthanol (Isoprénaline)  
 5 Isopropylamino-2 (dihydroxy-3,4 phényl)-1 butanol (Isoétharine)  
 Méthylamino-2 (hydroxy-4 phényl)-m éthanol (Synéphrine)  
 Tertiobutylamino-2 (hydroxy-4 hydroxyméthyl-3 phényl)-1 éthanol  
 (Solbutamol)

3 - Produit industriel conforme à la revendication 2  
 10 constitué par la bis(carboxy-2 chromone-5 yloxy)-1,3 hydroxy-2  
 propane, sel d'isopropylamino-2 (dihydroxy-3,4 phényl)-1  
 éthanol.

4 - Procédé de fabrication de sels conformes à l'une  
 des revendications 1 à 3 consistant à faire agir une bis  
 15 (carboxychromone) sur une bétaphényléthylamine.

5 - Procédé conforme à la revendication 4 utilisant un  
 liquide solvant des réactifs mis en présence.

6 - Médicament comprenant au moins un des composés  
 définis dans les revendications 1 à 3 et, facultativement, un  
 20 adjuvant choisi parmi ceux habituellement utilisés dans  
 l'industrie pharmaceutique.

7 - Médicament conforme à la revendication 6 présentée  
 sous une forme pharmaceutique connue.

8 - Médicament conforme à la revendication 7 caractérisé  
 25 en ce que la forme est choisie parmi les poudres, les granulés,  
 les comprimés, les dragées, les cachets, les capsules, les  
 gélules, les suppositoires, les solutés buvables, les solutés  
 injectables et les solutés inhalables.

9 - Médicament conforme à la revendication 8 constitué  
 30 par une poudre fine utilisable en inhalation et dont les  
 particules présentent une taille inférieure à 20 microns.

10 - Médicament conforme à l'une des revendications  
 7 à 9 présenté en dose unitaire de poids compris entre 0,5 et  
 100 milligrammes.